

· 医学信息 ·

人工智能在阿尔兹海默病临床诊疗中的研究热点及前沿趋势：近 20 年文献计量学分析

余如霞¹，姜婧^{1*}，王湫澄¹，王越¹，赵小月²

1.100029 北京市，北京中医药大学护理学院

2.100029 北京市，北京中医药大学针灸推拿学院

* 通信作者：姜婧，副教授；E-mail: ngx7847@126.com

【摘要】背景 目前，人工智能应用于阿尔兹海默病（Alzheimer's disease, AD）领域的研究论文数量增幅较大，明确该领域最新研究热点和未来发展形势十分重要。**目的** 通过应用文献计量学分析，总结人工智能应用于 AD 领域的相关研究，阐明 2004—2023 年的研究热点和未来研究趋势。**方法** 在 Web of Science 核心数据库中检索了 2004 年 1 月—2023 年 6 月关于人工智能应用于 AD 领域的文献。采用 Microsoft Office Excel、CiteSpace 和 VOSviewer 软件对发文量、国家、作者、机构、关键词和共引网络进行可视化分析。**结果** 最终纳入了 3 189 篇文献。自 2004 年以来有关人工智能应用于 AD 领域的文献数量稳步增加，并从 2015 年起进入快速增长阶段，最高突破 600 篇。共有 94 个国家、3 930 家机构、13 563 位作者以及 52 019 位被引作者参与了此研究。其中，美国和中国在这一领域中处于领先地位；韩国大学发文量位列第一；此外，ZHANG DAOQIANG、LIU MINGXIA、SUK HEUNG-IL 和 CLIFFORD R. JACK JR 不仅是高产的作者还是被引次数最多的作者。根据关键词和文献被引结果的可视化分析，发现 AD 的诊断与病程分类、预测 AD 的风险因素是当前的研究热点，任务分析是未来人工智能应用于 AD 领域中的研究趋势。**结论** 人工智能应用于 AD 领域已经引起了全球研究者的广泛关注，AD 的诊断与病程分类、预测 AD 的风险因素是当前的研究热点，而任务分析中的辅助药物的研发、个性化治疗和护理以及提升人工智能的算法性能可能会成为未来的研究趋势。

【关键词】 阿尔茨海默病；痴呆；人工智能；CiteSpace；VOSviewer；文献计量学

【中图分类号】 R 745.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0704

The Hotspots and Frontier Trends of Artificial Intelligence in the Clinical Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease: Bibliometric Analysis of the Past 20 Years

YU Ruxia¹, JIANG Jing^{1*}, WANG Qiucheng¹, WANG Yue¹, ZHAO Xiaoyue²

1.School of Nursing, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2.School of Acupuncture-moxibustion and Tuina, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

*Corresponding author: JIANG Jing, Associate professor; E-mail: ngx7847@126.com

【Abstract】Background Currently, the number of research papers on the application of Artificial Intelligence to the field of Alzheimer's disease (AD) has increased significantly. It is important to clarify the latest research hotspots and future development trends in this field. **Objective** To summarize the relevant research on the application of artificial intelligence to AD through bibliometric analysis, and clarify the research hotspots and trends from 2004 to 2023. **Method** Literature on the application of artificial intelligence to AD from January 2004 to June 2023 was searched for in the Web of Science core database, and Microsoft Office Excel, CiteSpace, and VOSviewer software were used to visually analyze the number of publications, countries, authors, institutions, keywords, and co-citation networks of the literature. **Results** Ultimately 3 189 articles were included. The number of literature on the application of artificial intelligence to AD has steadily increased since 2004 and has grown rapidly since 2015, with a maximum of over 600 articles. A total of 94 countries, 3 930 institutions, 13 563 authors,

基金项目：国家自然科学基金委员会面上项目（82174515）；2023 年北京中医药大学研究生自主科研课题（ZJKT2023070）

引用本文：余如霞，姜婧，王湫澄，等. 人工智能在阿尔兹海默病临床诊疗中的研究热点及前沿趋势：近 20 年文献计量学分析 [J]. 中国全科医学, 2024. [Epub ahead of print]. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0704. [www.chinagp.net]

YU R X, JIANG J, WANG Q C, et al. The hotspots and frontier trends of artificial intelligence in the clinical diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: bibliometric analysis of the past 20 years [J]. Chinese General Practice, 2024. [Epub ahead of print].

© Chinese General Practice Publishing House Co., Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

and 52 019 cited authors participated in this study. Among them, the United States and China were in a leading position in this field; South Korean universities ranked first in terms of the number of publications; In addition, ZHANG DAOQIAG, LIU MINGXIA, SUK HEUNG-IL, and CLIFFORD R. JACK JR were not only prolific authors but also the authors with the most citations. The visualization analysis of keywords and literature citations revealed that regarding the application of artificial intelligence to AD, the diagnosis and disease course classification of AD, as well as the prediction of its risk factors, are current research hotspots and that task analysis are future research trends. **Conclusion** The application of artificial intelligence to AD has attracted widespread attention from researchers worldwide. The diagnosis and classification of AD, as well as the prediction of its risk factors, are current research hotspots. Developing adjunctive drugs in task analysis, personalized treatment and care, and improving the algorithm performance of artificial intelligence may be research trends in the future.

【Key words】 Alzheimer disease; Dementia; Artificial intelligence; CiteSpace; VOSviewer; Bibliometrics

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人中最常见的痴呆类型, 临床上其特征主要为记忆、语言和其他认知功能的逐渐下降, 其病理特征主要为淀粉样蛋白斑块、磷酸化 tau 蛋白缠结和神经退行性病变^[1-2]。随着全球人口老龄化的加剧, 预计未来几年 AD 的患病率将呈指数级增长, 其已成为本世纪影响较大、支出昂贵的疾病之一^[3]。不幸的是, 由于 AD 的临床特征异质性和病理类型的复杂性, 尚无有效的治疗方法, 现有的治疗手段只能延缓疾病的进展^[4]。因此, 早期筛查和治疗 AD 对于预防和控制疾病至关重要。但 AD 患者的医学数据具有复杂性和庞大性的特点, 使用传统的计算工具进行数据分析具有较大的挑战性^[5]。近年来, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 发展迅速, 其已在诊断、预测、病程分类、检测以及个性化治疗护理 AD 方面取得了重大进步^[6-9], 通过高效、精准的分析复杂且庞大的医学数据, 可减轻医务工作者的负担。然而, 目前关于人工智能应用于 AD 的相关论文数量急剧增加, 研究人员很难明确该领域最新研究热点和未来发展趋势。因此, 本研究采用文献计量学方法对 2004—2023 年人工智能应用于 AD 领域的研究进行深入剖析, 旨在从可视化的角度揭示该领域的研究热点和发展趋势, 这将为今后的相关研究工作提供新思路 and 线索。

1 资料与方法

1.1 文献来源及检索策略

计算机系统检索 Web of Science Core Collection (WOSCC) 核心合集数据库, 引文索引包括: Science Citation Index Expanded (SCIE), Social Science Citation Index (SSCI), Current Chemical Reactions Expanded (CCR-EXPAND), and Index Chemicus (IC)。检索时限为 2004 年 1 月—2023 年 6 月。文献纳入标准: (1) 与阿尔兹海默病及人工智能主题相关; (2) 文献的语言为英语; (3) 文献类型为 Article 或 Review。文献排除标准: (1) 与本研究主题、内容不相关文献;

(2) 重复发表文献; (3) 作者信息、单位信息未知文献。初检获得 11 864 篇文献, 3 名研究者通过对文章题目、摘要、正文进行筛选后, 最终纳入 3 189 篇, 包括 2 964 篇 Article (92.94%) 和 225 篇 Review Article (7.06%)。检索词及检索策略详见表 1、图 1。

表 1 2004—2023 年人工智能应用于 AD 领域的检索词
Table 1 Search terms for artificial intelligence applications in the field of AD from 2004 to 2023

步骤	检索词
1	dementia; Alzheimer Disease; Alzheimer's Disease artificial intelligence; machine intelligence; computational intelligence; intelligent learning; machine learning; deep learning; neural learning; feature* learning; supervised learning; neural network*; unsupervised clustering; feature* mining; data mining; deep network*; image* segmentation; graph mining; feature* selection; data clustering; semantic segmentation; knowledge graph; feature* extraction; big data; expert* system*; bayes* network; neural nets model
3	1 AND 2

1.2 统计学方法

采用 Microsoft Office Excel 2019、CiteSpace (版本 6.2.R6) 和 VOSviewer (版本 1.6.19) 软件对发文量、国家、作者、机构、关键词和共引网络进行可视化分析。其中, Microsoft Office Excel 2019 软件用于对年份、机构和作者的频次进行统计分析; CiteSpace 用于关键字共现和关键词突现分析; VOSviewer 用于国家、机构、作者和文献共被引网络分析。

2 研究结果

2.1 年发文量分析

2004—2023 年, 根据拟合曲线分析, 人工智能应用于 AD 领域的文献年发文量总体呈增长趋势 ($R^2=0.9679$)。根据增长趋势可将其分为 2 个阶段: 2004—2014 年属于缓慢增长阶段, 年发文量均不足 100 篇, 表明该领域尚处于起步阶段; 而 2015—2023 年属于快速增长阶段, 年发文量最高时突破了 600 篇, 见图 2。

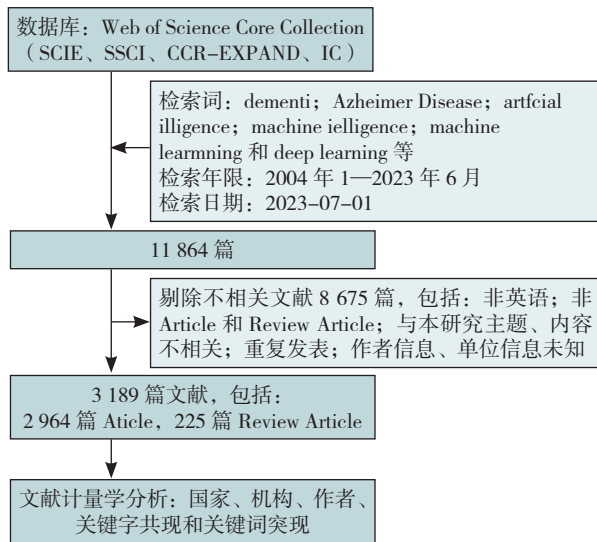


图1 人工智能应用于AD领域的文献检索策略

Figure 1 Literature retrieval strategy for artificial intelligence application in the field of AD

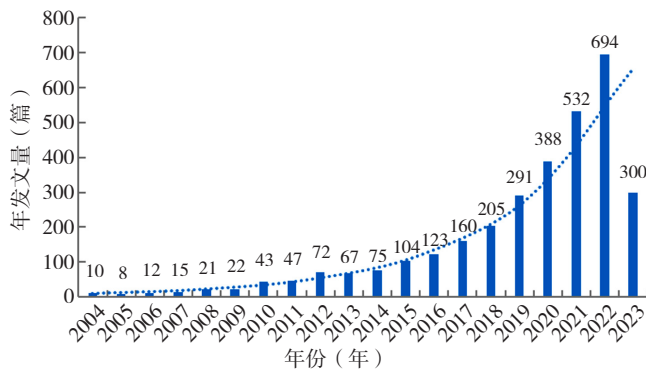


图2 2004—2023年人工智能应用于AD领域的年度发文章量

Figure 2 Annual number of published papers on the application of artificial intelligence in AD research from 2004 to 2023

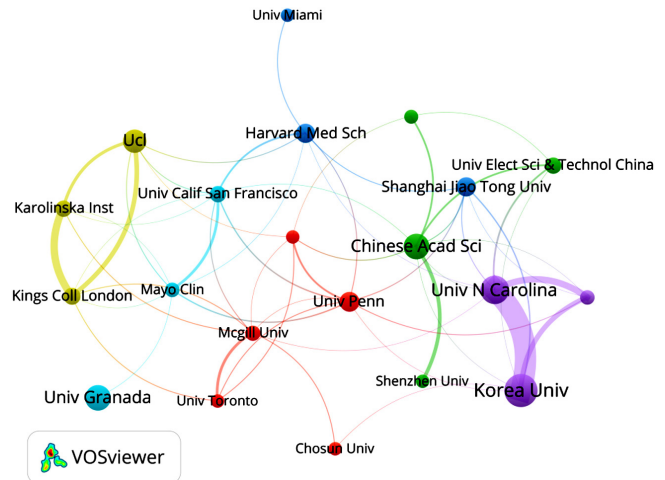
2.2 国家/地区分析

全球共有 94 个国家发表了关于人工智能应用于 AD 领域的研究文章。美国发文章量位列全球第一 (876 篇, 占总发文章量的 27.47%), 其次为中国 (845 篇, 26.50%)。这两个国家的发文章量总和超过了全球总发文章量的一半。然而, 在总被引次数方面, 美国 ($n=33\ 613$) 高于中国 ($n=15\ 172$)。

2.3 机构分析

全球共有 3 930 家机构参与了人工智能应用于 AD 领域的研究, 但只有 4 家机构发表文章数量超过了 50 篇。其中, 韩国大学发文章量最多 (80 篇), 其次是美国北卡罗来纳大学 (69 篇) 和中国科学院 (61 篇)。在总被引次数方面, 美国北卡罗来纳大学排名第 1 (4 954 次)、其次是韩国大学 (4 833 次) 和伦敦大学 (2 660 次)。在合作方面, 韩国大学和美国北卡罗来纳大学表现出尤为密切的合作关系, 而其他高产机构之间的合作还有待

于加强, 见图 3。



注: 节点大小表示机构的发文章量, 节点越大发文章量越多; 线条的粗细代表各个机构之间的合作强度, 线条越粗合作越强。

图3 机构合作网络图

Figure 3 Institutional cooperation network graph

2.4 作者分析

共有 13 563 位作者为人工智能应用于 AD 研究做出了贡献, 其中发文章量排名前 3 位的作者是 SHEN DINGGANG (72 篇)、ZHANG DAOQIANG (32 篇) 和 LIU MINGXIA (30 篇), 见表 2。此外, 这些高产作者之间也存在密切的合作关系 (图 4), 特别是同一集群中的作者之间, 如前 3 位作者之间以及 THOMPSON PAUL M、WANG YALIN 和 YE JIEPING 之间形成了较为紧密的合作网络。

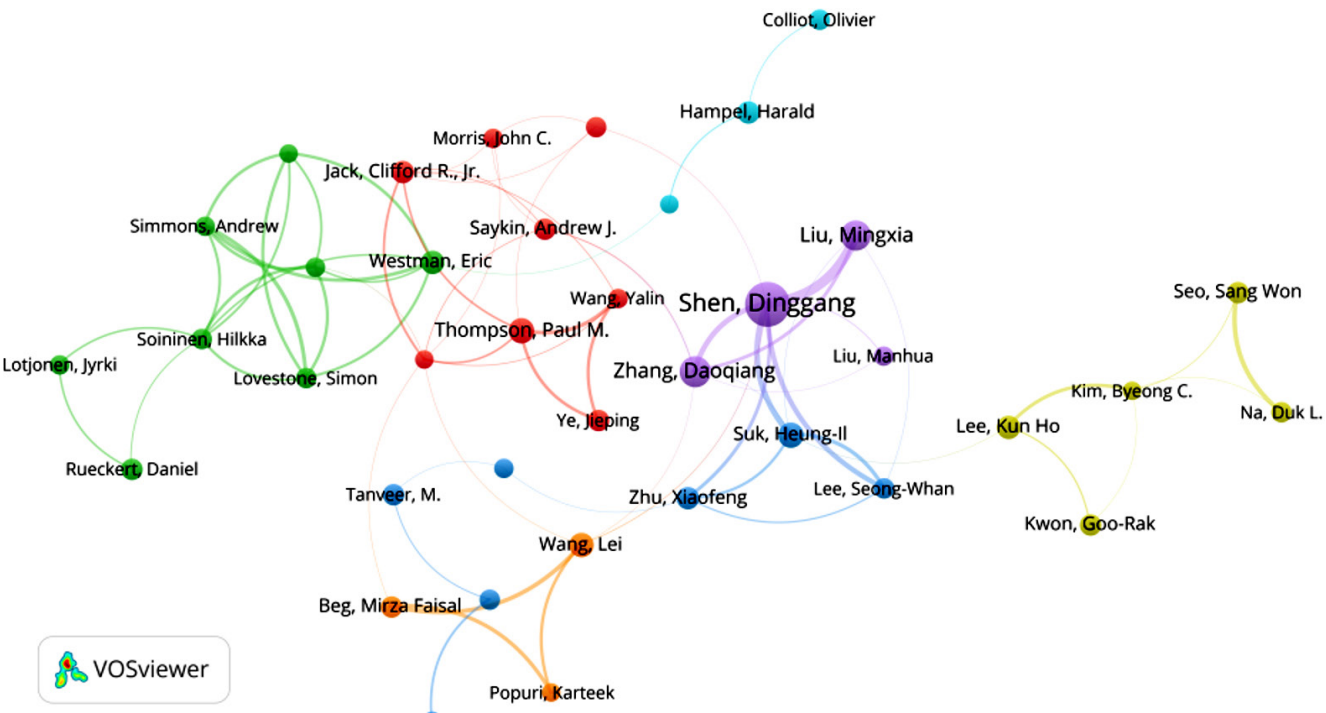
表2 发文章量排名前 10 的作者

Table 2 Top 10 authors in terms of publication volume

顺位	作者	发文章量 (篇)
1	SHEN DINGGANG	72
2	ZHANG DAOQIAG	32
3	LIU MINGXIA	30
4	THOMPSON PAUL M.	21
5	SUK HEUNG-IL	20
6	WANG LEI	19
7	LEE KUN HO	18
8	WESTMAN ERIC	17
9	HAMPEL HARALD	16
10	CLIFFFORD R. JACK JR	16

2.5 共被引分析

2.5.1 被引作者分析: 总共 52 019 位被引作者为人工智能应用于 AD 研究做出了贡献, 有 39 位作者被引用次数超过 200 次, 其中被引频次排名前 3 名的分别是 CLIFFFORD R. JACK JR. (1 388 次)、PETERSEN RONALD C (808 次) 和 ZHANG DAOQIANG (600 次),



注：节点大小表示作者的发文数量，节点越大发文量越多；不同线条的颜色代表不同的集群；线条的粗代表作者之间的合作强度，线条越粗合作越强。

图 4 作者合作网络图谱
Figure 4 Author collaboration network graph

见表 3。结合表 2 的分析结果，ZHANG DAOQIAG、LIU MINGXIA、SUK HEUNG-IL 和 CLIFFORD R. JACK JR 不仅是高产作者，还是被引次数较多的作者。

表 3 被引频次排名前 10 的作者

Table 3 Top 10 authors ranked in co-citation frequency

顺位	共被引作者	被引频次（次）
1	CLIFFORD R. JACK JR.	1 388
2	PETERSEN RONALD C	808
3	ZHANG DAOQIANG	600
4	SUK HEUNG-IL	535
5	FISCHL BRUCE	510
6	ASHBURNER JOHN	484
7	BRAAK HEIKO	409
8	LIU MANHUA	406
9	LIU MINGXIA	403
10	DUBOIS BRUNO	398

2.5.2 被引文献分析：被引文献是评估当前研究热点的重要指标，本研究中的所有文章共引用了 87 819 篇参考文献，图 5 为排名前 10 的共被引文献网络分析图谱。共被引频次最多的文献是由 SUK 等^[10]发表在 Neuroimage 杂志上的 Hierarchical feature representation and multimodal fusion with deep learning for AD/MCI diagnosis，该文提出了一种通过深度学习技术从神经

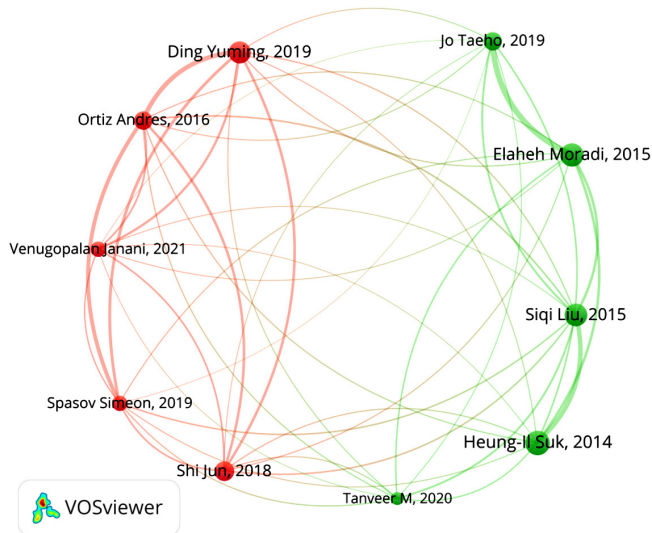
成像模式中进行高级潜在和共享特征表示的新方法，以此来提高诊断 AD 及轻度认知障碍（Mild Cognitive Impairment, MCI）的准确性。被引频次排名第 2 的是 MORADI 等^[11]于 2015 年发表的 Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer’s conversion prediction in MCI subjects，作者利用监督学习技术构建了一种基于磁共振成像的新型框架，用于预测 MCI 到 AD 的转换^[11]。被引频次排名第 3 的是由 LIU 等^[12]发表的 Multimodal Neuroimaging Feature Learning for Multiclass Diagnosis of Alzheimer’s Disease，其设计了一种具有深度学习架构的诊断框架，该框架可以从多个数据模式中提取信息，在 AD 的数据分类中实现了性能提升。由此可见，人工智能应用于 AD 领域主要集中在诊断、病程分类以及预测等方面。

2.6 关键词分析

2.6.1 2004—2014 年关键词共现分析：关键词共现分析可以反映一个学术领域的研究热点。本研究根据年发文量总体呈现趋势，分别对 2004—2014 年和 2015—2023 年的关键词进行共现分析。

使用 CiteSpace 对 2004—2014 年关键词进行共现图谱分析，共生成 107 个节点，279 条连线，网络密度为 0.024 2，见图 6。除去与 AD 近似的词外，此时期主要以 classification（分类）、diagnosis（诊断）、MRI（核

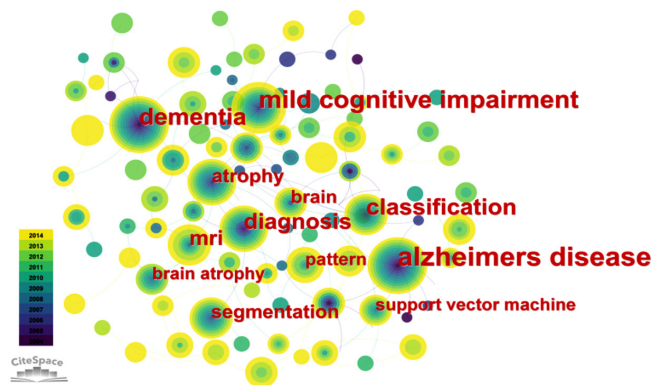
磁共振成像)、atrophy(萎缩)、segmentation(分割)、brain(脑)、pattern(图形)、support vector machine(支持向量机)等为中心关键词,表明此时期关注的重点是利用核磁共振成像、分割技术、脑部图形和支持向量机分类模型对AD进行病程分类以及诊断AD。



注:节点的大小代表被引次数,节点越大则被引次数越多;节点间的连线表示二者存在共被引关系。

图5 排名前10的被引文献网络分析

Figure 5 Network analysis of top 10 co cited literature



注:圆圈表示关键词,圆圈的面积越大则关键词出现的频次越高;紫色外圈越粗则中心度越高;圆圈之间的线条越粗表示合作越密切。

图6 2004—2014年关键词共现图谱

Figure 6 Keyword co-occurrence graph from 2004 to 2014

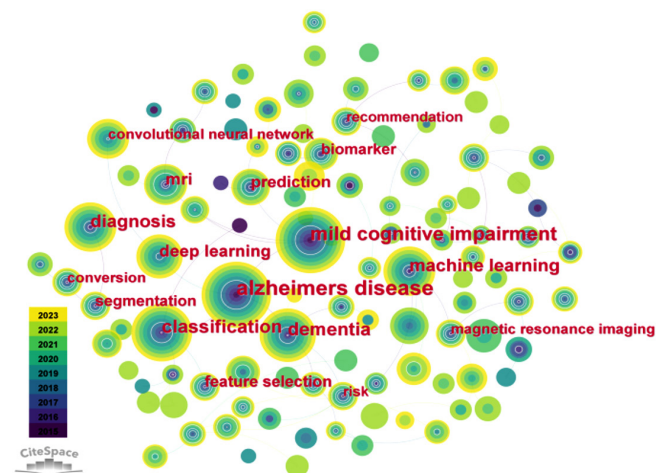
2.6.2 2015—2023年关键词共现分析:使用CiteSpace对2015—2023年关键词进行共现图谱分析,共生成182个节点,550条连线,网络密度为0.0118,见图7。该时期machine learning(机器学习)、deep learning(深度学习)、prediction(预测)、feature selection(特征选择)、biomarker(生物标志物)、segmentation(分割)、conversion(转换)、convolutional neural network(卷积神经网络)、risk(危险因素)等关键词出现频次骤增,尤其是机器学习和深度学习出现次数分别高达460

次和322次,表明此时期关注的重点转移到提高算法的性能,以此来辅佐AD的诊断和病程分类,且更加重视预测AD的风险因素。

此外,根据人工智能中所使用的模型以及其在AD中发挥的功能,将关键词分为2个类别,见表4。排名前5位的人工智能模型是机器学习、深度学习、卷积神经网络、神经网络、支持向量机;排名前5位的功能是分类、诊断、预测风险因素、特征提取及分割图像。

表4 2015—2023年热点关键词
Table 4 Hot keywords from 2015 to 2023

类别	名称	频次(次)
模型	machine learning(机器学习)	460
	deep learning(深度学习)	322
	convolutional neural network(卷积神经网络)	146
	neural network(神经网络)	118
	support vector machine(支持向量机)	104
功能	classification(分类)	577
	diagnosis(诊断)	476
	prediction(预测)	292
	feature selection(特征提取)	201
	Segmentation(分割)	171



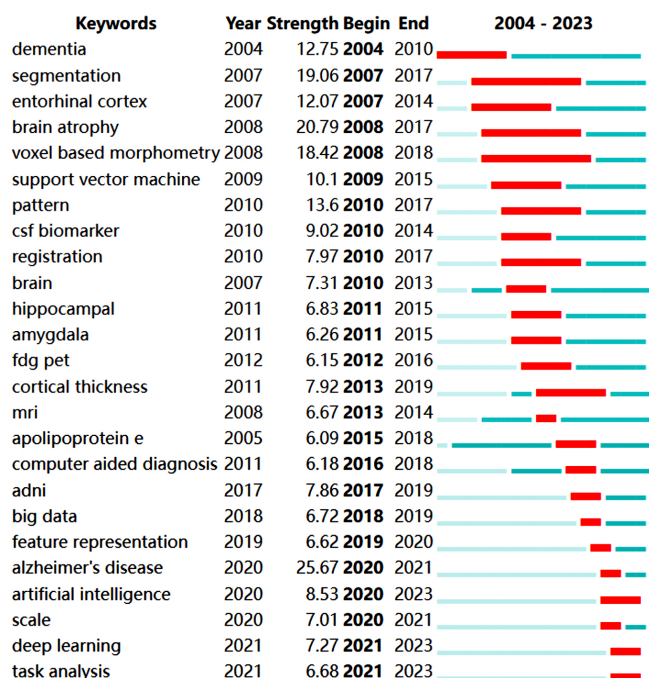
注:圆圈表示关键词,圆圈的面积越大则关键词出现的频次越高;紫色外圈越粗则中心度越高;圆圈之间的线条越粗表示合作越密切。

图7 2015—2023年关键词共现图谱

Figure 7 Keyword co-occurrence graph from 2015 to 2023

2.6.3 关键词突现分析:关键字突现是指在一段时间内被频繁引用的关键词,其可以探索某一领域的发展趋势。应用Citespace提取了前25个最具突破性的关键词(图8)。早期阶段中,关键词segmentation(分割,2007—2017年)和voxel based morphometry(基于体元素的形态测量,2008—2018年)突现持续时间较长,说明其对当前领域研究影响较大。自2016年开始,computer aided diagnosis(计算机辅助诊断)、big data(大数据)及feature representation(特征呈现)等关键词增多,表

明对该领域进行探索的文章越来越多,并且研究方法在不断加深(2016—2023年)。此外,关键词 artificial intelligence(人工智能)、deep learning(深度学习)和 task analysis(任务分析),一直突现至今。进一步分析后发现,task analysis(任务分析)包含辅助药物的研发、个性化治疗和护理以及提升人工智能的算法性能,其可能成为未来受关注的科研热点之一。



注:蓝色线条表示时间间隔;红色线条表示出现年份和结束年份(突发的持续时间);Strength(突发强度)表明关键词在此研究领域的重要性。

图8 2004—2023年关键词突现图谱
Figure 8 Keyword emergence graph from 2004 to 2023

3 讨论

3.1 研究现状分析

本研究结果显示,人工智能应用于AD领域的相关文献数量稳步增加。这一趋势很可能源于人工智能技术的飞速发展,为预测、诊断和分类疾病等提供了前所未有的可能性^[13]。根据拟合曲线的预测,未来将会有更多的国家和研究人员涉足AD的人工智能研究中。根据国家分析结果,美国和中国在此领域中处于领先地位。然而,在被引用频次上,我国相较于美国还存在一定的差距。因此,我国未来应当更加注重提升学术文献的质量,推动学术研究的深入发展。在研究机构方面,虽然国内的一些知名院校,如上海交通大学和中国科学院大学,已经发表了多篇高水平的论文,并获得了一定的学术影响力,但与其他学术机构之间的合作与交流仍然

不够密切。在作者方面,来自中国的SHEN DINGGANG在该领域发表的文章数量最多,总共发表了72篇文章,这一数字远远超过了其他作者。他的研究重心是利用人工智能技术结合医学成像技术,对神经领域的疾病进行精准的诊断和分类。此外,作者共被引分析表明,来自加拿大的CLIFFFORD R. JACK JR被引用次数高达1388次,位居第一。这些数据充分彰显了这两位作者在这一领域的卓越贡献和重要地位。然而,国家、机构以及作者的合作网络图呈现出较为稀疏的特点,缺乏与国内和国际间的广泛合作。这提示我国未来应当积极引进和培育优秀人才,以加强作者、机构乃至国家间的合作与交流,推动人工智能在AD领域的进一步发展。

3.2 当前研究热点

基于被引文献分析以及关键词共现分析,本研究确定了人工智能应用于AD领域的研究热点,并主要分为2个方面:AD的诊断与病程分类、预测AD的风险因素。
3.2.1 AD的诊断与病程分类:目前,对于AD这类神经退行性疾病的诊断和病程分类,神经影像学是关键的工具^[14]。然而,利用人脑分析和解释大量脑成像数据存在一定挑战^[15]。因此,人工智能结合多特征神经影像学数据辅助AD诊断和病程分类逐渐受到了研究者的关注^[16-18]。如ZHANG等^[19]是早期提出使用机器学习模型诊断AD的研究者之一,其采用线性支持向量机分类器,并结合3种生物标志物,对正常受试者和AD进行分类及诊断,准确率高达93.2%。但是机器模型需要经过特征提取、特征选择和降维等繁琐步骤且这些步骤非常耗时,而深度学习克服了这些障碍^[20]。如部分研究者^[21]引入了一种基于CNN的深度学习模型,其使用2D脑MRI图像作为输入数据,并将该模型的性能与多位AD领域专家医生进行比较,发现该模型的诊断AD准确性与AD领域专家医生相一致。值得注意的是,除了根据利用脑部成像诊断AD,最近CHEUNG等^[22]还开发了一种新颖的、基于视网膜成像的深度学习模型来诊断和分类AD患者,在测试数据集中,该模型的准确率范围为79.6%~92.1%,能有效检测出AD。未来,随着人工智能和神经影像学的发展,可以期待出现更加准确、高效的诊断和分类工具,以帮助提高AD的诊断和分类准确性。

3.2.2 预测AD的风险因素:AD患者在诊断前发生神经病理学变化的较为隐匿,迫切需要针对高风险因素人群的进行早期精准预测。然而,既往传统的风险预测模型对AD风险进行个性化评估时的错误率较高^[23],而结合人工智能去预测AD则改善了这一缺陷。如在一项队列研究中,YOU等^[24]开发了一种预测AD多因素的机器学习模型,模型包括年龄、ApoE ε4、腿部脂肪百分比和服药次数等10个常规和新型的预测因子,运算

结果表明该模型能够精准的预测 5 年、10 年或者更长时间内发生 AD 的高风险个体。为了更好地了解与疾病相关的遗传风险, ZHOU 等^[25] 还利用深度学习开发了一种能有效预测多基因风险的模型。其次, 寻找从 MCI 到 AD 的转化预测因子也是一个重要的研究领域^[26-27]。LIN 等^[28] 开发了一种人工智能分级方法, 可有效融合多模态数据并精准预测了 3 年内 MCI 到 AD 的转换。利用深度学习结合神经影像学数据的方法预测 MCI 到 AD 的转换, 准确率也可高达 84.2%^[29]。与既往研究不同的是, 近几年来部分研究者^[30-31] 还通过声音特征、彩色瞳孔测距测试与人工智能相结合的方法预测了 AD 发生的风险。总之, 人工智能的应用在 AD 风险预测中具有巨大的潜力, 其不仅可以提高预测的精准性, 还可以通过结合多种数据模态, 更全面地了解 and 评估 AD 的风险因素。

3.3 未来研究趋势

基于关键词突现分析, 发现人工智能中的任务分析是未来的发展趋势, 具体包括: 辅助药物的研发、个性化治疗和护理以及提升人工智能的算法性能。

3.3.1 辅助药物的研发: 在 AD 这类神经系统疾病药物研发过程中, 会产生海量且复杂的数据, 如何有效地整合、关联和分析这些大规模数据已成为 AD 药物研发的核心挑战^[32]。而人工智能技术的兴起为深度挖掘有价值的新信息提供了可能性。近年来, 已有研究将人工智能技术应用于 AD 药物的研发过程, 包括靶点识别、虚拟筛选以及药物再利用预测等关键步骤。例如, TSUJI 等^[33] 开发了一个基于深度学习的计算框架, 成功地预测了 AD 的潜在新药靶点, 并鉴定出了可作为新治疗靶点的关键基因(例如脾脏酪氨酸激酶以及表皮生长因子受体基因等)。此外, DAS 等^[34] 在药物虚拟筛选过程中, 借助全自动人工智能辅助配体筛选工具, 成功地从庞大的化合物文库中筛选出可能抑制 tau 蛋白聚集的化合物。在 AD 药物再利用方面, FANG 等^[35] 提出了一种基于网络的人工智能方法, 通过结合多组学数据和药物靶点网络等多元化信息, 其成功地挖掘出吡格列酮可能是治疗 AD 的潜在有效药物。可见, 利用人工智能有望推动 AD 药物的研发进展。

3.3.2 个性化治疗和护理: 同样, 随着人工智能技术的飞速发展, 近年来研究者们也开始应用这种先进的技术为 AD 患者提供个性化治疗和护理, 并证实了其有效性和可行性^[36]。一项研究为痴呆患者设计了一款基于计算机的干预管理系统, 该系统通过分析患者的具体需求, 可生成个人治疗任务清单, 以此帮助医护人员更好地管理和照护痴呆患者, 以减轻其病状并改善他们的生活质量^[37]。此外, 还有研究团队利用人工智能技术研发了数字怀旧疗法应用程序, 通过分析 AD 患者的相关信息,

能够生成具有怀旧元素的图片或视频, 从而刺激患者的记忆^[38]。使用该程序能够有效地减少 AD 患者的抑郁症状, 并提高其参与社交互动的积极性。这些研究结果表明, 借助人工智能技术有望能够更好地理解患者的个体差异, 从而为每位患者提供个性化治疗和护理方案。

3.3.3 提升人工智能的算法性能: 随着算法模型的不断成熟与发展, 人工智能在 AD 的临床诊疗中展现出巨大的潜力。然而, 人工智能算法也面临着许多技术挑战。其中之一就是其泛化性能较差, 例如, 使用机器学习对来自特定医院的精神分裂症患者进行分类时, 该模型能够做出精确的预测, 但将另一家医院的样本进行分类时其泛化性较差^[39]。其次, 人工智能算法模型通常缺乏透明度, 无法直接解释其预测结果和决策过程^[40], 这样可能会导致研究人员对人工智能系统的不信任。最近, 有相关学者指出未来可以通过深度学习结合集成学习或者合并其他类型混合数据类型(例如组学数据)来提高模型性能及透明度问题^[29, 41]。同时, 人工智能算法依赖于大量的数据集进行训练和学习, 但如果这些数据不规范或者样本量太小, 预测结果可能会出现错误。因此, 提高数据集的样本量、质量和规范性, 是人工智能在临床应用中需要面对的重要挑战。总之, 研究者在未来的研究中需要提升算法性能, 推动算法在 AD 的临床诊疗中的应用和发展。

4 研究不足

本研究使用文献计量学的方法对人工智能应用于 AD 领域的相关文献进行了全面的分析。然而, 本研究有几个局限性, 在未来的研究中可加以考虑。首先, 本研究只从 WOSCC 中收集数据, 来自其他数据库的一些有代表性的文献可能会被忽视。其次, 该研究选择英语作为纳入标准, 省略了其他语言的文献。最后, 最近发表的高质量文章由于引用频率低, 可能尚未被关注。

5 小结与展望

综上所述, 本研究通过文献计量学对人工智能应用于 AD 领域的文献进行了深入剖析。研究结果揭示了人工智能已广泛应用于 AD 领域, 当前的研究热点主要集中在 AD 的诊断与病程分类、预测 AD 的风险因素, 而辅助 AD 药物的研发、个性化治疗和护理 AD 患者以及提升人工智能的算法性能可能会成为未来的研究趋势。此外, 中国和美国在这一领域处于领先地位, 这彰显了两国的学术影响力。然而, 迫切需要增强国家、机构以及作者之间的合作力度, 以推动该领域的发展, 使得更多的 AD 患者能够从中受益。

作者贡献: 余如霞、姜婧提出研究设想及总体研究方案的构建, 负责论文的撰写与修改并对文章负责, 王

湫澄和王越收集、筛选和整理研究数据,以供研究使用和结果重现,赵小月对图片格式及文字修订,整理参考文献。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] JACK C R Jr, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14 (4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [2] GUTIÉRREZ I L, DELLO RUSSO C, NOVELLINO F, et al. Noradrenaline in Alzheimer's disease: a new potential therapeutic target [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (11): 6143. DOI: 10.3390/ijms23116143.
- [3] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 32205-4.
- [4] LEE G, NHO K, KANG B, et al. Predicting Alzheimer's disease progression using multi-modal deep learning approach [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 1952. DOI: 10.1038/s41598-018-37769-z.
- [5] LI Z Y, JIANG X Q, WANG Y Z, et al. Applied machine learning in Alzheimer's disease research: omics, imaging, and clinical data [J]. *Emerg Top Life Sci*, 2021, 5 (6): 765-777. DOI: 10.1042/ETLS20210249.
- [6] GAO X R, CHIARIGLIONE M, QIN K, et al. Explainable machine learning aggregates polygenic risk scores and electronic health records for Alzheimer's disease prediction [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 450. DOI: 10.1038/s41598-023-27551-1.
- [7] ALGHAMEDY F H, SHAFIQ M, LIU L J, et al. Machine learning-based multimodal computing for medical imaging for classification and detection of alzheimer disease [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 9211477. DOI: 10.1155/2022/9211477.
- [8] RAZA N, NASEER A, TAMOOR M, et al. Alzheimer disease classification through transfer learning approach [J]. *Diagnostics*, 2023, 13 (4): 801. DOI: 10.3390/diagnostics13040801.
- [9] MOYLE W, ARNAUTOVSKA U, OWNSWORTH T, et al. Potential of telepresence robots to enhance social connectedness in older adults with dementia: an integrative review of feasibility [J]. *Int Psychogeriatr*, 2017, 29 (12): 1951-1964. DOI: 10.1017/S1041610217001776.
- [10] SUK H I, LEE S W, SHEN D G, et al. Hierarchical feature representation and multimodal fusion with deep learning for AD/MCI diagnosis [J]. *NeuroImage*, 2014, 101: 569-582. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.077.
- [11] MORADI E, PEPE A, GASER C, et al. Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects [J]. *Neuroimage*, 2015, 104: 398-412. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.002.
- [12] LIU S Q, LIU S D, CAI W D, et al. Multimodal neuroimaging feature learning for multiclass diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 62 (4): 1132-1140. DOI: 10.1109/TBME.2014.2372011.
- [13] KUMAR Y, KOUL A, SINGLA R, et al. Artificial intelligence in disease diagnosis: a systematic literature review, synthesizing framework and future research agenda [J]. *J Ambient Intell Humaniz Comput*, 2023, 14 (7): 8459-8486. DOI: 10.1007/s12652-021-03612-z.
- [14] MÁRQUEZ F, YASSA M A. Neuroimaging biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14 (1): 21. DOI: 10.1186/s13024-019-0325-5.
- [15] CARRILLO M C, ROWE C C, SZOEKE C, et al. Research and standardization in Alzheimer's trials: reaching international consensus [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9 (2): 160-168. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.10.006.
- [16] NGUYEN D T, RYU S, QURESHI M N I, et al. Hybrid multivariate pattern analysis combined with extreme learning machine for Alzheimer's dementia diagnosis using multi-measure rs-fMRI spatial patterns [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (2): e0212582. DOI: 10.1371/journal.pone.0212582.
- [17] ETMINANI K, SOLIMAN A, DAVIDSSON A, et al. A 3D deep learning model to predict the diagnosis of dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment using brain 18F-FDG PET [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49 (2): 563-584. DOI: 10.1007/s00259-021-05483-0.
- [18] ZHU W Y, SUN L, HUANG J S, et al. Dual attention multi-instance deep learning for Alzheimer's disease diagnosis with structural MRI [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2021, 40 (9): 2354-2366. DOI: 10.1109/TMI.2021.3077079.
- [19] ZHANG D Q, WANG Y P, ZHOU L P, et al. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *NeuroImage*, 2011, 55 (3): 856-867. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.008.
- [20] SALEEM T J, ZAHRA S R, WU F, et al. Deep learning-based diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *J Pers Med*, 2022, 12 (5): 815. DOI: 10.3390/jpm12050815.
- [21] KIM J S, HAN J W, BAE J B, et al. Deep learning-based diagnosis of Alzheimer's disease using brain magnetic resonance images: an empirical study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 18007. DOI: 10.1038/s41598-022-22917-3.
- [22] CHEUNG C Y, RAN A R, WANG S J, et al. A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study [J]. *Lancet Digit Health*, 2022, 4 (11): e806-e815. DOI: 10.1016/S2589-7500 (22) 00169-8.
- [23] KIVIMÄKI M, LIVINGSTON G, SINGH-MANOUX A, et al. Estimating dementia risk using multifactorial prediction models [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (6): e2318132. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.18132.
- [24] YOU J, ZHANG Y R, WANG H F, et al. Development of a novel dementia risk prediction model in the general population: a large, longitudinal, population-based machine-learning study [J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 53: 101665. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101665.
- [25] ZHOU X P, CHEN Y, IP F C F, et al. Deep learning-based polygenic risk analysis for Alzheimer's disease prediction [J].

- Commun Med, 2023, 3 (1): 49. DOI: 10.1038/s43856-023-00269-x.
- [26] YAGI T, KANEKIYO M, ITO J, et al. Identification of prognostic factors to predict cognitive decline of patients with early Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 5: 364-373. DOI: 10.1016/j.trci.2019.06.004.
- [27] PETERSEN R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. *J Intern Med*, 2004, 256 (3): 183-194. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
- [28] LIN W M, GAO Q Q, YUAN J N, et al. Predicting Alzheimer's disease conversion from mild cognitive impairment using an extreme learning machine-based grading method with multimodal data [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 77. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00077.
- [29] JO T, NHO K, SAYKIN A J. Deep learning in Alzheimer's disease: diagnostic classification and prognostic prediction using neuroimaging data [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 220. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00220.
- [30] LUSTIG-BARZELAY Y, SHER I, SHARVIT-GINON I, et al. Machine learning for comprehensive prediction of high risk for Alzheimer's disease based on chromatic pupilloperimetry [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 9945. DOI: 10.1038/s41598-022-13999-0.
- [31] SHIMODA A, LI Y, HAYASHI H, et al. Dementia risks identified by vocal features via telephone conversations: a novel machine learning prediction model [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (7): e0253988. DOI: 10.1371/journal.pone.0253988.
- [32] VATANSEVER S, SCHLESSINGER A, WACKER D, et al. Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: state-of-the-arts and future directions [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41 (3): 1427-1473. DOI: 10.1002/med.21764.
- [33] TSUJI S, HASE T, YACHIE-KINOSHITA A, et al. Artificial intelligence-based computational framework for drug-target prioritization and inference of novel repositionable drugs for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13 (1): 92. DOI: 10.1186/s13195-021-00826-3.
- [34] DAS B, MATHEW A T, BAIDYA A T K, et al. Artificial intelligence assisted identification of potential tau aggregation inhibitors: ligand- and structure-based virtual screening, in silico ADME, and molecular dynamics study [J]. *Mol Divers*, 2023. DOI: 10.1007/s11030-023-10645-3.
- [35] FANG J S, ZHANG P Y, WANG Q, et al. Artificial intelligence framework identifies candidate targets for drug repurposing in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14 (1): 7. DOI: 10.1186/s13195-021-00951-z.
- [36] SHU S, WOO B K. Use of technology and social media in dementia care: current and future directions [J]. *World J Psychiatry*, 2021, 11 (4): 109-123. DOI: 10.5498/wjp.v11.i4.109.
- [37] THYRIAN J R, HERTEL J, WUCHERER D, et al. Effectiveness and safety of dementia care management in primary care: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74 (10): 996-1004. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2124.
- [38] MOON S, PARK K. The effect of digital reminiscence therapy on people with dementia: a pilot randomized controlled trial [J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20 (1): 166. DOI: 10.1186/s12877-020-01563-2.
- [39] CAI X L, XIE D J, MADSEN K H, et al. Generalizability of machine learning for classification of schizophrenia based on resting-state functional MRI data [J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41 (1): 172-184. DOI: 10.1002/hbm.24797.
- [40] LI Q, YANG M Q. Comparison of machine learning approaches for enhancing Alzheimer's disease classification [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e10549. DOI: 10.7717/peerj.10549.
- [41] AN N, DING H T, YANG J Y, et al. Deep ensemble learning for Alzheimer's disease classification [J]. *J Biomed Inform*, 2020, 105: 103411. DOI: 10.1016/j.jbi.2020.103411.

(收稿日期: 2023-10-10; 修回日期: 2024-01-10)

(本文编辑: 毛亚敏)